



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
TRABALHO FINAL DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Histiocitose de Células de Langerhans

- A propósito de um caso clínico -

Por: Marisa Rosário

Orientado por: Dr. Pedro Sampaio Nunes

CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PEDIATRIA

Conteúdo

Lista de Tabelas	III
Lista de Figuras.....	IV
Lista de Abreviaturas	V
Resumo	1
<i>Abstract</i>	1
1. Introdução	2
1.1. O que é a LCH?	3
1.2. Apresentação Clínica.....	4
1.3. Fisiopatologia	5
1.4. Diagnóstico.....	9
1.4.1. Histologia.....	9
1.4.2. Imagiologia	9
2. Caso Clínico.....	11
3. Discussão	20
3.1. Terapêutica	22
3.2. Prognóstico	26
4. Conclusão.....	27
5. Referências Bibliográficas	28

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação clínica dos doentes com LCH, de acordo com o estudo LCH-III (Histiocyte Society) 3

Lista de Figuras

Figura 1 – Mutações recorrentes na LCH, activadoras da via MAPK.	6
Figura 2 - Modelo da patogénese da LCH: activação da via ERK em diferentes estádios de diferenciação da mielopoiese.....	7
Figura 3 – Peça de biópsia pulmonar, analisada em Joanesburgo.....	11
Figura 4 - TC torácica realizada a 18/05/2015 (corte a nível do mediastino médio)..	13
Figura 5 - Representação esquemática do corte de TAC apresentado na Figura 4 ...	13
Figura 6 - TC torácica realizada a 18/05/2015 (corte a nível mais apical)	14
Figura 7 - Representação esquemática do corte de TAC apresentado na Figura 6. .	22
Figura 8 – TC torácica realizada a 8/09/2015 (corte a nível do mediastino médio)..	15
Figura 9 - Representação esquemática do corte da TAC apresentado na Figura 8 ...	16
Figura 10 - RM-CE realizada a 21/08/2015.....	17
Figura 11 - RM-CE realizada a 28/08/15.....	19
Figura 12 – Tratamento inicial da LCH multissistémica - Ciclo 1.....	22
Figura 13 – Tratamento de manutenção da LCH multissistémica.....	23
Figura 14 – Tratamento inicial da LCH multissistémica- Ciclo 2.....	23

Lista de Abreviaturas

- µg – Microgramas.
- 2'DCF – 2'-desoxicoformicina ou clofarabina.
- 2-CdA – 2-clorodesoxiadenosina ou cladribina.
- ALT – Alanina Aminotransferase.
- Ara-C – Arabinofuranosil citadina ou citarabina.
- AST – Aspartato Aminotransferase
- DC – Células Dendríticas (do inglês, *Células Dendríticas*).
- EEG – Electroencefalograma.
- ERK – Cinases reguladas por sinais extracelulares (do inglês, *Extracellular-signal Regulated Kinases*).
- FEV1 – Volume Expiratório Forçado em 1 segundo
- FiO₂ – Fracção de oxigénio inspirado.
- GGT – Gama Glutamil-Transferase.
- GH – Hormona do crescimento (do inglês, *Growth Hormone*).
- GM – Antigénio Galactomannan.
- GSA – Gasimetria arterial.
- h – Horas.
- HFF – Hospital Fernando da Fonseca.
- HTA – Hipertensão arterial.
- IV – Intravenoso.
- L/min – Litros por minuto.
- LC – Célula de Langerhans (do inglês, *Langerhans Cell*).
- LCH – Histiocitose de células de Langerhans (do inglês, *Langerhans Cell Histiocytosis*).
- MAPK – Proteínas cinases activadas por mitogénio (do inglês, *Mitogen-Activated Protein Kinases*).
- MCDTs – Meios Complementares de Diagnóstico e Terapêutica.
- mg – Miligramas.
- mg/kg/dia – Miligramas por quilograma, por dia.
- mg/kg/dose – Miligramas por quilograma, por dose.
- mg/m² – Miligramas por metro quadrado.
- mg/m²/dia – Miligramas por metro quadrado, por dia.

MinIP – Projecção de intensidade mínima (do inglês, *Minimum Intensity Projection*).

mmHg – Milímetros de mercúrio.

MS – Multissistémico.

PET – Tomografia por emissão de positrões (do inglês, *Positron Emission Tomography*).

PFR – Provas de Função Respiratória.

PO – Via oral (do latim, *Per Os*).

pO₂ – Pressão Parcial de Oxigénio.

PRES – Síndrome de encefalopatia posterior reversível (do inglês, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*)

RM – Ressonância Magnética.

RM-CE – Ressonância Magnética Crânio-Encefálica.

Sic – Citação.

SNC – Sistema Nervoso Central.

SpO₂ – Saturação periférica de oxigénio.

SRE – Sistema Reticuloendotelial.

TC – Tomografia Computorizada.

UCI-EP – Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Pediátricos.

Resumo

A histiocitose de células de Langerhans (LCH) é uma doença rara, que se deve à acumulação anormal de células de Langerhans. Nas crianças, a LCH está associada a mau prognóstico, visto que tem, quase sempre, carácter multissistémico. Quando o pulmão é afectado, acumulam-se células de Langerhans em torno das pequenas vias aéreas, levando a dificuldade respiratória.

Apresenta-se o caso de uma criança de 6 anos, do sexo feminino, que apresentou pneumotórax espontâneo. A tomografia torácica computadorizada demonstrou múltiplas lesões quísticas bilaterais, com agravamento gradual e destruição da maior parte do parênquima. A biópsia pulmonar com marcação positiva para CD1a confirmou o diagnóstico de LCH.

Dada a extensa invasão do parênquima pulmonar e a má resposta à terapêutica inicial, foi necessário administrar quimioterapia de segunda linha, no entanto, não foi conseguida melhoria significativa.

Este caso ilustra a necessidade de um diagnóstico precoce e do desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes.

Palavras-chave histiocitose de células de Langerhans, pneumotórax, criança.

Abstract

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease, characterized by Langerhans cells accumulation. In children, LCH is associated with a bad prognosis, since it has almost always multissystemic character. When affecting the lung, Langerhans cells are gathered around small airways, leading to trouble breathing.

We present a case of a female 6 years old child, who presented with spontaneous pneumothorax. Thoracic computed tomography scan showed multiple bilateral cystic lesions, with gradual worsening and destruction of most of the parenchyma. Lung biopsy staining positive for CD1a confirmed LCH diagnosis.

Given the extent of lung parenchyma invasion and the lack of response to initial therapeutics, it was necessary to give second line chemotherapy. However it was not possible to achieve significant improvement.

This case illustrates the need for an early diagnosis and the development of more effective therapies.

1. Introdução

A Histiocitose de Células de Langerhans (LCH) é uma doença rara, principalmente em crianças¹⁻⁴. Entre crianças e adolescentes, são diagnosticados anualmente 0,7 casos por milhão, havendo maior incidência em países com grande índice populacional e baixo nível educacional. A sobrevivência relativa nesta faixa etária ronda os 90% aos 5 anos⁵.

A LCH é a doença mais comum do grupo das histiocitoses⁶, cujo nome deriva da proliferação anormal e acumulação de “histiócitos” (do grego, células teciduais⁷), denominação historicamente atribuída às células apresentadoras de antígeno e com capacidade fagocítica, que, actualmente, constituem o sistema reticuloendotelial (SRE) ou sistema fagocítico mononuclear (SFM) (constituído por células dendríticas, macrófagos e monócitos)⁸⁻¹².

O epónimo “Langerhans” é uma referência a Paul Langerhans, que, em 1868, descreveu pela primeira vez a presença de células dendríticas (DC) na epiderme^{13,14}, cuja proliferação ganhou a denominação de LCH^{6,14}.

Esta doença tem uma apresentação clínica muito variável, que vai desde lesões únicas, no osso ou na pele, até à falência multissistémica¹⁵. Nas crianças, a afecção pulmonar surge, normalmente, no contexto de doença multissistémica e a queixa à apresentação é, geralmente, de tosse não produtiva, inespecífica^{15,16}.

Visto que pode lesar quase todos os órgãos¹⁶, esta doença estabelece um grande desafio no diagnóstico diferencial com outras patologias comuns na infância, cujas manifestações são, frequentemente, sobreponíveis⁹.

O *gold standard* para o diagnóstico de LCH é a marcação da lesão com CD1a ou langerina (CD207)¹⁷, num contexto clínico sugestivo¹⁸, sendo que o tempo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo ultrapassa os 3 meses¹⁹.

Descreve-se o caso de uma criança de 6 anos com LCH com atingimento pulmonar, que se apresentou como pneumotórax espontâneo.

1.1. Classificação da LCH

Classicamente, esta doença era conhecida como Histiocitose X, uma entidade patológica que incorporava 4 síndromes clínicas historicamente descritos: Doença de Hand-Schüller-Christian (caracterizada por lesões ósseas líticas, lesões das mucosas, exoftalmos, provocado por envolvimento da órbita, e diabetes *insipidus*^{9,16}), Doença de Letterer-Siwe (a mais rara, embora grave, com envolvimento multissistémico (MS) e hépato-esplenomegalia fatal^{9,16}), granuloma eosinofílico (tanto solitário como multifocal¹⁶) e Doença de Hashimoto-Pritzker (forma de histiocitose congénita, auto-limitada²⁰). A unificação destas entidades foi possível graças a um factor comum, presente em todas as formas da doença: o “histiócito” caracteristicamente anormal, com diferente morfologia, estrutura subcelular e padrão de coloração^{21,22}.

Esta terminologia histórica indefinida foi substituída por um sistema de classificação (Tabela 1 – LCH-III) que contempla a estratificação do risco para cada doente de acordo com a localização das lesões, o número de locais afectados (único ou MS/doença localizada ou multifocal) e o envolvimento de órgãos de risco (pulmão, fígado, baço, medula óssea ou sistema hematopoiético). Esta classificação foi fulcral para a aplicação de uma terapêutica baseada no risco¹⁶.

Neste momento, encontra-se em desenvolvimento o LCH-IV, de acordo com o qual o pulmão deixará de ser considerado um órgão de risco^{16,23}.

Tabela 1 - Classificação clínica dos doentes com LCH, de acordo com o estudo LCH-III (Histiocyte Society)

Grupo	Sistema Envolvido	Órgãos Envolvidos
1	Multissistémico – Doentes de alto risco	Envolvimento de qualquer órgão de risco ^a
2	Multissistémico – Doentes de baixo risco	≥ 2 Órgãos, sem envolvimento de órgãos de risco ^a
3	Sistema único - Multifocal ou - Localização especial ^b	≥ 2 Lesões, num órgão ou numa localização especial ^b
-	Sistema único Unifocal ou localizada	1 Lesão, em 1 único órgão

^a Órgãos de risco: pulmão, fígado, baço, medula óssea ou disfunção hematológica.

^b Localizações especiais: extensão aos tecidos moles intracranianos ou lesões vertebrais com extensão aos tecidos moles intra-espinhais.

Traduzido e adaptado de Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):853-873.

1.2. Apresentação Clínica

Visto que a LCH pode atingir qualquer órgão, tem uma apresentação clínica muito diversificada^{15,16,15,16}.

De acordo com estudos populacionais, 31% das crianças tem doença MS na altura do diagnóstico. Dos doentes que se apresentam inicialmente com doença localizada, 48% irão desenvolver doença MS ao longo da evolução da LCH²⁴.

As lesões ósseas são as mais comuns, sendo predominantemente líticas, com atingimento preferencial do crânio. Estas lesões podem provocar dor, edema ou fracturas patológicas^{25,26}.

O envolvimento sistémico, com inflamação generalizada, é responsável por um quadro clínico de fadiga, perda ponderal e febre (baixa)²⁵.

A LCH pulmonar surge, normalmente, no contexto de envolvimento MS. As células patológicas originam granulomas focais que infiltram e destroem os bronquíolos distais. Formam-se quistos e há uma destruição marcada do tecido pulmonar^{27,28}. A doença pode apresentar-se como dispneia, tosse não produtiva ou dor torácica. Caso se desenvolva pneumotórax, a toracalgia é a queixa de apresentação mais comum (87%), seguida por dispneia (43%), sendo a tosse um sintoma raro (5%)^{16,25,29}.

O atingimento da pele pode evidenciar-se como dermatite eritematosa, com vesículas e pústulas, havendo, frequentemente, história pregressa de eczema seborreico não resolvido e de exsudado no canal auditivo externo^{25,30}.

A hipófise é um órgão frequentemente afectado. Quando a doença atinge a haste, surge diabetes *insipidus*, com queixas de polidipsia e poliúria. Já quando a lesão se encontra na hipófise anterior, pode surgir défice de hormona do crescimento (GH)^{25,31}.

A doença pode provocar disfunção hematopoiética, sob a forma de citopenias, que é factor de mau prognóstico. Esta tem uma origem multifactorial, podendo dever-se a envolvimento directo da medula óssea aliado a aumento da destruição periférica (por hiperesplenismo, provocado pela acumulação de agregados celulares no baço)^{32,33}.

1.3. Fisiopatologia

Durante décadas, uma das grandes controvérsias em torno da fisiopatologia da LCH, foi a definição da sua origem enquanto imunológica (proliferação desregulada das células de Langerhans (LC) da epiderme, induzida por estímulos inflamatórios extrínsecos) ou neoplásica (defeito proliferativo intrínseco)^{16,34–38}.

O progresso tecnológico permitiu chegar a algumas conclusões neste sentido.

Verificou-se que as células patológicas da LCH expressam marcadores mielóides imaturos, perfil de expressão génica que é muito diferente das LC normais, que residem na epiderme^{8,10,39}. Assim, percebeu-se que as células das lesões têm origem na circulação de precursores mielóides anormais de DC, tendo sido abandonada a ideia de que derivavam de alterações de LC epidérmicas³⁹. Estas células patológicas migram para os locais de formação de lesões, onde se diferenciam em células CD1a+ e langerina+ (CD207+) e induzem o recrutamento e activação de células inflamatórias, como macrófagos e linfócitos. É deste processo que resulta a formação das lesões granulomatosas características da LCH^{39,40}.

Deste modo, a doença é, actualmente, encarada como uma neoplasia de origem mielóide, com uma forte componente inflamatória, sendo a interacção entre os dois processos essencial no desenvolvimento das manifestações encontradas^{16,38,40}.

Mais recentemente, foi descrita a ocorrência de uma mutação somática na BRAF, BRAFV600E⁴¹, da qual resulta a activação constitutiva da via de sinalização MAPK/ERK (proteínas cinases activadas por mitogénio/cinases reguladas por sinais extracelulares), responsável pela indução de múltiplas respostas celulares, nomeadamente a proliferação⁴².

Verificou-se, em estudos subsequentes, que esta via se encontra constitutivamente activa em todas as células lesadas^{39,42,43}, sendo que mais de um terço dos casos se deve à mutação BRAFV600E⁴¹ e, nos restantes, foram encontradas outras mutações da via MAPK, como a MAP2K1 (que codifica MEK1)^{42,44} e, menos frequentemente, a ARAF⁴⁵ e a ERBB3⁴² (Figura 1),.

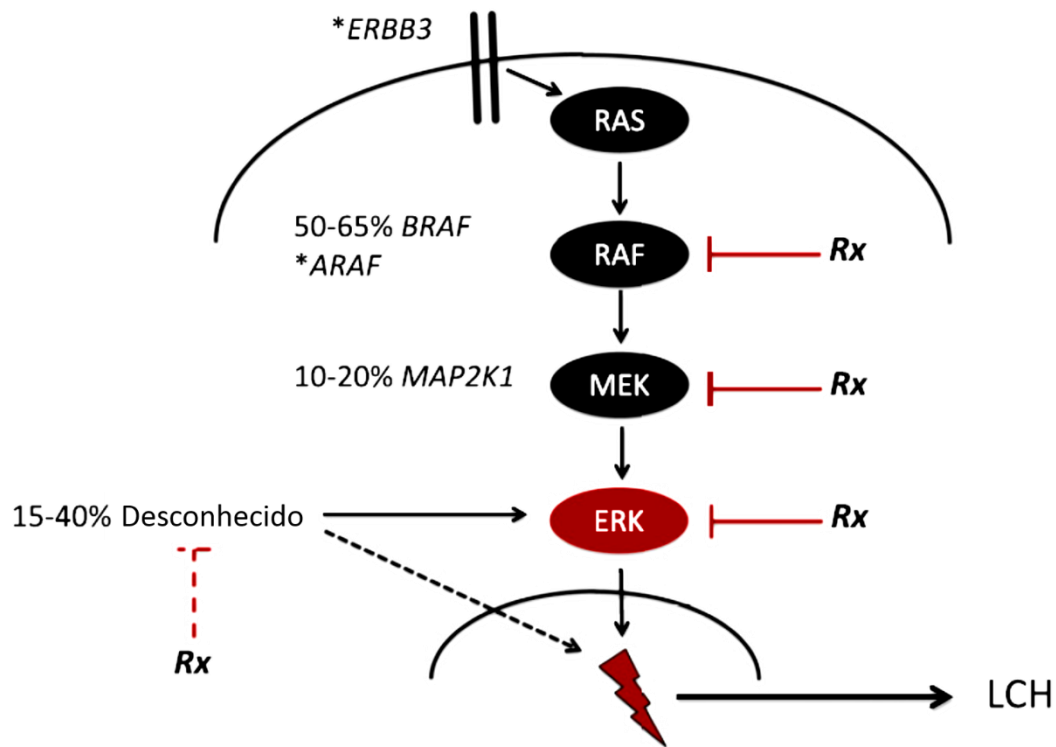


Figura 1 – Mutações recorrentes na LCH, activadoras da via MAPK.

Nesta figura estão representadas as mutações recorrentes conhecidas na LCH. A maioria dos doentes tem mutações activadoras, mutuamente exclusivas, na BRAF (BRAF-V600E) ou MAP2K1. Também foram reportados casos pontuais de mutações na ARAF e ERBB3 (*). Em 15-40% das lesões, não foram identificadas mutações somáticas da MAPK. No entanto, estudos anteriores sugerem que a via ERK se encontra activada em todos os casos de LCH. A linha preta tracejada representa os mecanismos de activação da ERK, fora da via MAPK, que permanecem indefinidos. “Rx” representa os passos da activação da ERK que podem constituir alvos terapêuticos. A linha vermelha tracejada representa o potencial de utilizar como alvo os mecanismos fora da via MAPK, que podem inibir a activação da ERK por vias alternativas. O relâmpago representa os mecanismos subsequentes da activação da ERK, que estão por definir, e que levam à patogénese da LCH.

Traduzida e adaptada de Allen CE, et al. How I treat Langerhans Cell Histiocytosis. Blood. 2015;126(1):26-35.

A descoberta destas mutações recorrentes com um papel activo na patogénese da LCH veio revolucionar a forma de encarar esta patologia.

Estudos posteriores permitiram propor um modelo hipotético (Figura 2) de acordo com o qual o estágio de diferenciação da célula onde surge a mutação inicial irá definir a extensão da doença³⁴.

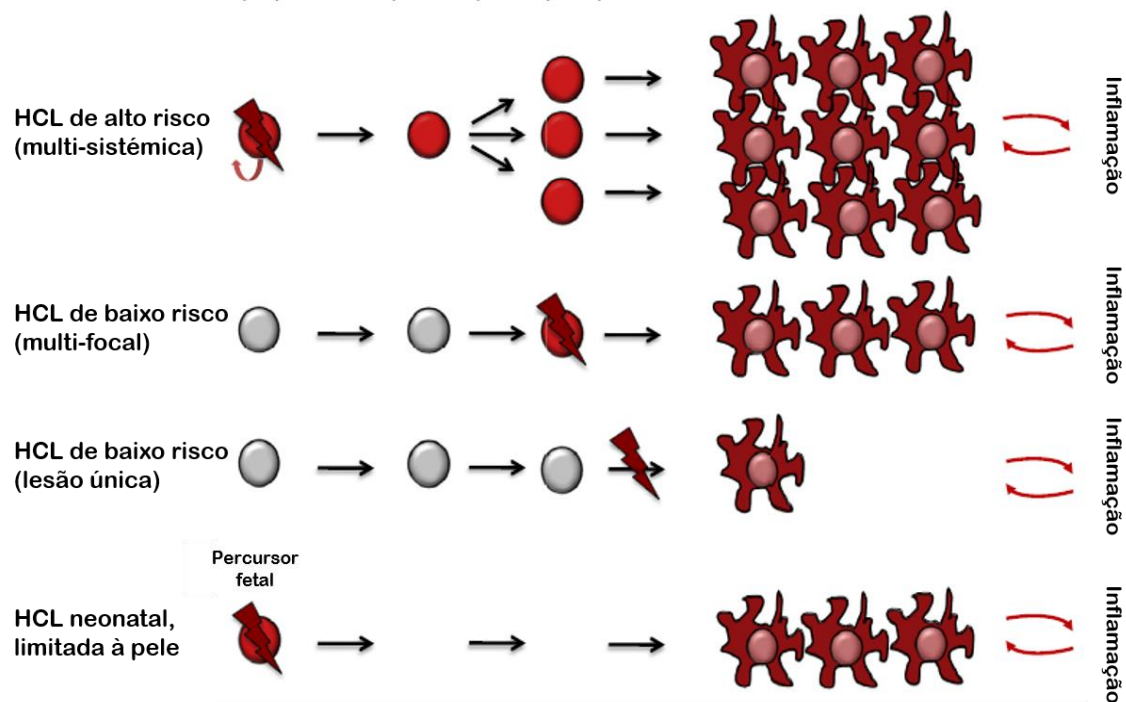


Figura 2 - Modelo da patogênese da LCH: a activação da via ERK em diferentes estádios de diferenciação da mielopoiese determina o fenótipo clínico.

Modelo proposto em que alterações das DC mielóides contribuem para a patogênese da LCH, no qual as mutações somáticas (relâmpago) e a subsequente activação da ERK (célula vermelha) em estádios específicos do desenvolvimento das DC determinam as consequências clínicas. De acordo com este modelo, a activação da ERK numa célula estaminal/progenitora auto-renovável, na medula óssea, tem potencial para induzir lesões nos órgãos hematopoiéticos, fígado e, virtualmente, em qualquer sistema de órgãos, levando a LCH multissistêmica, com mutações somáticas detectáveis na medula óssea e sangue. Em contraste, a activação da ERK em precursores comprometidos pode levar à formação de múltiplas lesões num número limitado de sistemas de órgãos, sem que a mutação somática seja detectada na medula óssea nem no sangue, quer na altura do diagnóstico quer subsequentemente. A activação da ERK em estádios mais tardios da diferenciação, quiçá numa célula tecidular única, pode formar uma lesão unifocal única. Dados recentes, que descrevem a origem pré-natal das células mielóides tecidulares, é também aceitável que a mutação activadora da via ERK possa surgir durante o desenvolvimento fetal. Isto trata-se, apenas, de especulação, mas pode explicar a LCH neonatal autolimitada (Síndrome de Hashimoto-Pritzker), na qual os precursores fetais mutados são gradualmente substituídos por células mielóides normais após o nascimento. Em todos os modelos, é sugerido que as células da LCH recrutam e activam células inflamatórias, o que pode providenciar sinais de sobrevivência recíprocos, desempenhando um papel nas manifestações clínicas da doença.

Traduzida e adaptada de Collin M. et al. Cell(s) of Origin of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):825-838.

Na doença de alto risco a mutação BRAF-V600E também foi detectada nas fracções circulantes de DC (CD11c⁺) e de monócitos (CD14⁺) e nos progenitores hematopoiéticos medulares (CD34⁺). Já nos doentes de baixo risco, a mutação é restrita às DC lesionais^{10,12,40}.

Consequentemente, a doença de alto risco parece derivar da mutação somática de precursores mielo-monocíticos muito imaturos ou de células estaminais (que poderão, subsequentemente, prosseguir a sua diferenciação mielo-monocítica). Quando a mutação não está presente em células circulantes, restringindo-se às DC teciduais diferenciadas, os doentes tendem a apresentar um fenótipo de baixo risco⁴⁰.

Esta teoria parece justificar as altas taxas de falência terapêutica e de recidiva, pela possibilidade de persistência de células precursoras de LCH no organismo⁴⁰.

1.4. Diagnóstico

Uma vez que esta doença pode afectar qualquer órgão ou sistema, a sua existência deve ser considerada sempre que surjam manifestações clínicas sugestivas de LCH na pele, no osso, no pulmão, no fígado ou no sistema nervoso central (SNC)²⁵.

O diagnóstico é clínico-patológico, devendo ser feito apenas na existência de um contexto clínico adequado, de forma a prevenir inferências incorrectas na presença de LC reactivas normais, particularmente nos gânglios linfáticos regionais²⁵.

1.4.1. Histologia

As LC distinguem-se das restantes DC pela expressão de langerina (CD207), uma molécula exclusivamente presente na superfície celular e no citoplasma destas células, que é responsável pela endocitose de antígenos, levando à formação de grânulos de Birbeck⁴⁶ (patognomónicos⁴⁷ das LC). Outra molécula com expressão significativa nas LC é a CD1a, que se encontra em quantidade abundante nos grânulos de Birbeck e cuja função é a apresentação de glicolípidos microbianos aos linfócitos T. É nos grânulos de Birbeck que os antígenos glicolípidos internalizados irão ser transferidos para a CD1a, através da qual são apresentados aos linfócitos T, permitindo, assim, a geração de uma resposta imunológica^{30,48}.

Uma vez que exista suspeita da presença de LCH, o diagnóstico definitivo é relativamente expedito com a análise de uma biópsia lesional¹⁵.

Para um diagnóstico definitivo, é necessária a marcação positiva das células lesionais com CD1a ou CD207⁴⁸, integrada num contexto clínico sugestivo^{49,50}.

A utilização de microscopia electrónica (ME) já não é recomendada, dado que se demonstrou que a detecção ultra-estrutural de grânulos de Birbeck por ME, um dos critérios antigamente necessário para o diagnóstico, se correlaciona completamente com a expressão de langerina, cuja presença é detectável por microscopia óptica^{18,46}.

1.4.2. Imagiologia

No que toca ao uso de métodos de imagem, a radiografia torácica tem importantes limitações, com sensibilidade e especificidade muito limitadas na detecção e caracterização de alterações precoces e subtis³.

As imagens da tomografia computadorizada (TC) torácica de alta resolução permitem um bom diagnóstico presuntivo, quando na presença de clínica sugestiva. Os achados estão dependentes do estágio da doença: numa fase inicial predominam opacidades intersticiais nodulares, enquanto as lesões quísticas predominam na doença avançada. As

lesões são difusas, bilaterais e simétricas, com envolvimento preferencial dos lobos superiores e médios, porém as bases pulmonares também podem ser afectadas³.

Os nódulos são tipicamente centro-lobulares, peri-bronquiais ou peri-bronquiolares. Os quistos, que surgem, geralmente, em associação com os nódulos, são limitados por paredes finas e a maioria tem forma arredondada ou ovóide (que podem coalescer desenvolvendo formas bizarras). À medida que a doença evolui, poderá ocorrer marcada fibrose parenquimatosa, culminando na distorção irreversível da arquitectura pulmonar^{51,52}.

Estas imagens de padrão nodular e/ou formações quísticas, com atingimento dos lobos superiores e médios, são muito características de LCH pulmonar em crianças⁵³.

Nesta faixa etária, os seios costo-frénicos estão, quase sempre, preenchidos, o que difere da forma adulta, na qual estes permanecem, geralmente, livres³.

A reconstrução da imagem por projecção de intensidade mínima (MinIP) é muito importante, uma vez que permite evidenciar lesões quísticas ocultas³.

Assim, a TC de alta resolução permite não só avaliar a necessidade de biópsia mas também seleccionar a localização preferencial para a sua realização^{51,52}.

Os resultados dos testes de função pulmonar são muito variáveis, estando dependentes da duração da doença e da natureza das alterações parenquimatosas presentes. São descritos padrões normais, obstrutivos, restritivos e, ainda, mistos^{28,54,55}.

Após o diagnóstico de LCH, importa, ainda, perceber a extensão da doença. Para tal, devem obter-se hemograma completo, função hepática (incluindo aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamiltransferase (GGT) e avaliação da função de síntese), imagens do crânio e esqueleto ósseo e radiografias torácicas³⁴. A tomografia por emissão de positrões (PET) é útil para o *screening* de lesões ocultas. A TC crânio-encefálica (TC-CE) permite identificar lesões na órbita, na mastóide, no esfenóide e no temporal e a ressonância magnética (RM) é eficaz na avaliação de lesões do cérebro, hipófise, vértebras, medula espinhal e cintura pélvica⁵⁶. Aquando da suspeita de envolvimento hepático, poderão ser utilizadas a ecografia e a RM. Nos doentes com clínica de má-absorção realiza-se endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia³⁴.

Deve proceder-se à realização de biópsia óssea nos doentes com citopenias e em todos os doentes com idade inferior a 2 anos³⁴.

2. Caso Clínico

Uma doente de 6 anos, melanodérmica, natural de Angola, apresentou-se no Hospital Fernando da Fonseca (HFF) para esclarecimento de doença pulmonar, com 6 meses de evolução. A doente não tinha queixas até Novembro de 2014, altura em que inicia quadro de dificuldade respiratória, de início súbito, caracterizado por “respiração nocturna ruidosa” (*sic*), que motivou recurso a serviço de saúde local em Luanda, tendo sido diagnosticado pneumotórax espontâneo à direita.

Cerca de duas semanas antes deste episódio, a doente tinha tido quadro de “tosse, acompanhada por febre” (*sic*), altura em que lhe foi diagnosticado “paludismo” (*sic*) e prescrita terapêutica com “artemisina e antibiótico” (*sic*). Não são conhecidos outros antecedentes pessoais ou familiares relevantes.

Não foi possível concluir diagnóstico definitivo pelo que, a pedido da família, a doente foi transferida para uma clínica em Joanesburgo, tendo sido diagnosticada “doença pulmonar crónica bolhosa” (*sic*). Foi medicada com antibióticos (com cobertura para estafilococos, pseudomonas e fungos) e antibacilares (apesar de não apresentar história sugestiva de tuberculose e do resultado dos exames - hematológicos e da expectoração - ser negativo).

Manteve-se internada durante cerca de 4 meses, com recorrência dos pneumotórax e sem diagnóstico conclusivo. Realizou pleurodese bilateral e teve alta após estabilização clínica, com compromisso da função respiratória em relação com as lesões quísticas apresentadas.

Nesta altura, foi realizada biópsia pulmonar (Figura 3). A avaliação inicial da peça, realizada em Joanesburgo, não foi conclusiva.

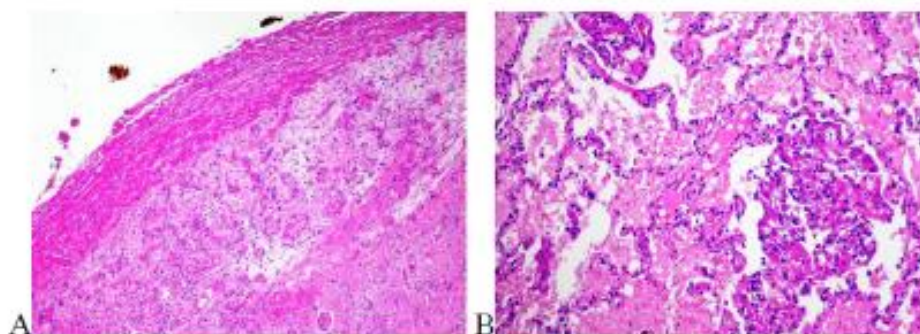


Figura 3 – Peça de biópsia pulmonar, analisada em Joanesburgo: “os cortes mostram uma representação do parênquima alveolar, incluindo a pleura. Há uma pleurite fibrinosa organizada (A) com infiltrado celular inflamatório no parênquima subjacente. Encontram-se agregados ocasionais de macrófagos intra-alveolares (B) e hiperplasia focal dos pneumócitos alveolares. Alguns espaços alveolares parecem estar alargados e à uma cavidade bolhosa subpleural. Não há expansão significativa do parênquima por infiltrado celular. Não foram identificados etiopatogénios infecciosos nem malformações congénitas.”

Por decisão familiar, a doente viajou para Portugal para investigação diagnóstica.

Quando foi observada pela primeira vez no HFF, a 8 de Maio de 2015, a doente tinha queixas de dispneia, com esforços mínimos, e de tosse, relacionada com o esforço, que era, por vezes, emetizante. À observação, apresentava adejo nasal e tiragem global ligeira. Verificou-se, também, hepatomegalia ligeira, discreto ingurgitamento jugular e hipocratismo digital. A auscultação pulmonar revelava diminuição global do murmúrio vesicular, com ferveores finos crepitantes abundantes, bilaterais, mais intensos nos 2/3 inferiores dos campos pulmonares.

A gasimetria arterial (GSA) revelava hipoxemia (pO_2 de 74 mmHg) e, nesta altura, a doente necessitava de oxigénio suplementar durante o período nocturno (com saturações periféricas de oxigénio (SpO_2) entre 86 e 89%, em ar ambiente). Não tinha queixas álgicas, febre ou outra sintomatologia sistémica.

Aquando da primeira consulta no HFF, a doente encontrava-se sob terapêutica com imunoglobulina polivalente (300 mg/kg, de 4 em 4 semanas), espironolactona (25 mg/dia), brometo de ipatrópio (250 µg, 3 vezes por dia, aerossol) e budesonida (1 mg, 2 vezes por dia, em aerossol, e 32 µg, 2 vezes por dia, por inalação). Cumpria, também, profilaxia com azitromicina (200 mg, 3 vezes por semana), rifampicina (300 mg) e isoniazida (187,5 mg). Tomava, ainda, suplemento vitamínico (não especificado) e fazia cinesiterapia respiratória (nesta altura, orientada pelos pais).

A 18 de Maio, foi realizada TC torácica (Figuras 4, 5 e 6), que demonstrou “marcadas alterações enfisematosas confluentes, abrangendo todos os segmentos pulmonares, com destruição significativa da maior parte do parênquima pulmonar, havendo áreas de parênquima poupado com densidade aumentada, localizadas nos segmentos anteriores dos lobos superiores e em algumas áreas dos lobos inferiores”, não existindo outras alterações de relevo.



Figura 4 - TC torácica realizada a 18/05/2015 (corte a nível do mediastino médio), na qual se “identificam marcadas alterações enfisematosas confluentes, abrangendo todos os segmentos pulmonares, com destruição significativa da maior parte do parênquima pulmonar. Áreas de parênquima poupado com densidade aumentada, localizadas nos segmentos anteriores dos lobos superiores e em algumas áreas dos lobos inferiores”.

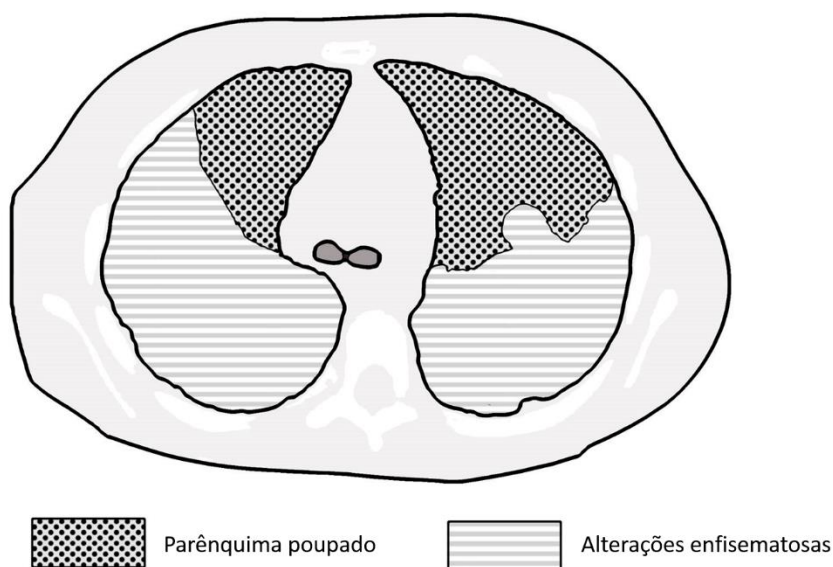


Figura 5 - Representação esquemática do corte de TAC apresentado na figura 4, com delimitação das áreas de parênquima poupado e das que apresentam alterações enfisematosas.

As provas de função respiratória (PFR) realizadas a 28 de Maio de 2015 revelaram volume expiratório forçado em 1 segundo (FEV1) de 25% do previsto. Com a cintigrafia

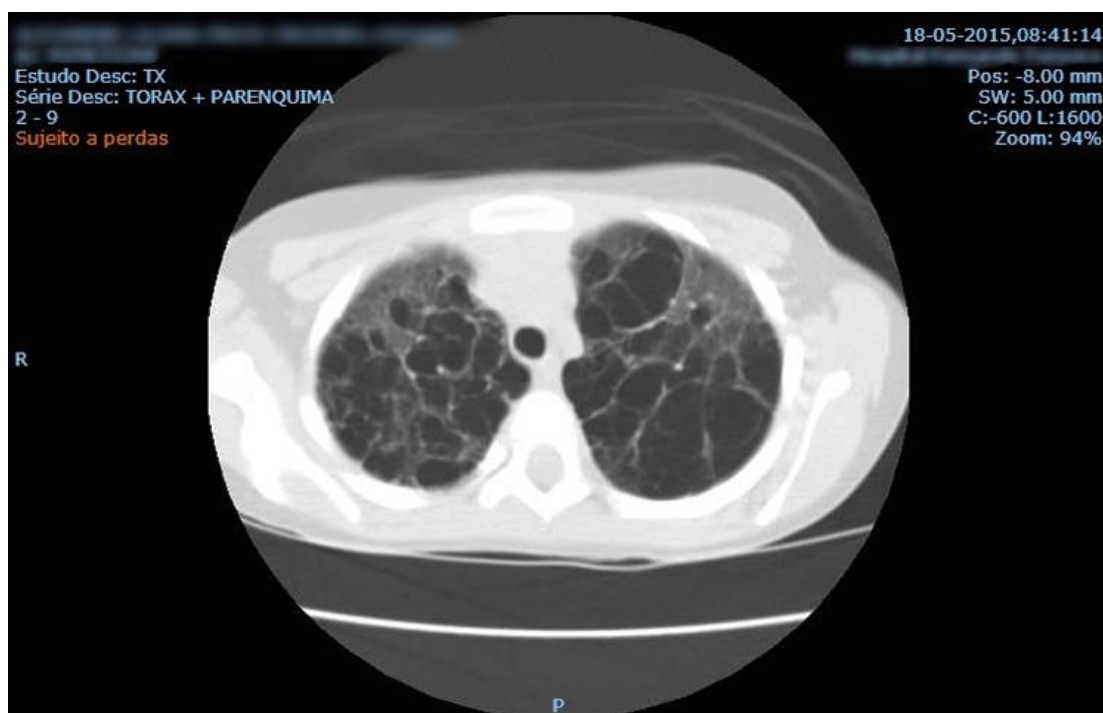


Figura 6 - TC torácica realizada a 18/05/2015 (corte a nível mais apical), na qual se “identificam marcadas alterações enfisematosas confluentes, abrangendo todos os segmentos pulmonares, com destruição significativa da maior parte do parênquima pulmonar. Áreas de parênquima poupado com densidade aumentada, localizadas nos segmentos anteriores dos lobos superiores e em algumas áreas dos lobos inferiores”.

demonstrando percentagens de perfusão de 53 e 47% e ventilação de 51 e 49%, nos pulmões direito e esquerdo, respectivamente.

A peça de biópsia pulmonar, obtida em Joanesburgo, foi revista em Portugal, tendo sido encontrados achados sugestivos de LCH. Posteriormente, foi enviada para Seattle para melhor caracterização.

Perante os achados clínicos e dos meios complementares de diagnóstico e terapêutica (MCDTs), a doente manteve terapêutica medicamentosa anterior, com imunoglobulina e azitromicina profilática. Suspendeu antibacilares e espironolactona, iniciou fluticasona/salmeterol (125/25 µg, por câmara expansora) e cumpriu um ciclo de ciprofloxacina (500 mg 12/12h, durante 8 dias), não tendo sido conseguida melhoria significativa.

Em Junho, cerca de sete meses após o início das queixas, e perante o agravamento progressivo da função respiratória e a deterioração clínica acompanhante, postulou-se a possibilidade de realização de transplante pulmonar com dador vivo a partir dos pais, tendo sido iniciados contactos nesse sentido.

Na mesma altura, foi detectado antígeno Galactomannan (GM) positivo, associado a precipitinas *borderline* para *Aspergillus*, tendo sido realizado ciclo de voriconazol (9 mg/kg/dose, 12/12h IV, durante 48h, substituindo-se, depois, por administração por via

oral (PO) durante 4 semanas), não tendo surtido melhoria. Simultaneamente, foi suspensa a administração de azitromicina profilática (para evitar potenciais interações) e iniciada profilaxia com co-trimoxazol.

No final do mês de Julho, oito meses após estabelecimento dos sintomas, por agravamento do quadro de dificuldade respiratória, com agravamento da hipoxemia (GSA revelava hipoxemia com pO_2 de 48 mmHg e tinha SpO_2 de 96%, com O_2 a 5L/min), foi iniciada terapêutica com prednisolona (bólus 2 mg/kg/dia e, posteriormente, 1 mg/kg/dose, de 12/12h) e a dose de imunoglobulina foi aumentada, para promover imunomodulação (1 g/kg/dia durante dois dias e, posteriormente, 2 g/kg de 15 em 15 dias). Com esta terapêutica, obteve-se boa resposta inicial, com melhoria clínica e laboratorial.

Na sequência deste quadro, foi repetida TC torácica (figuras 8, 9 e 10), que demonstrava agravamento importante, com perda de cerca de 20% de parênquima.

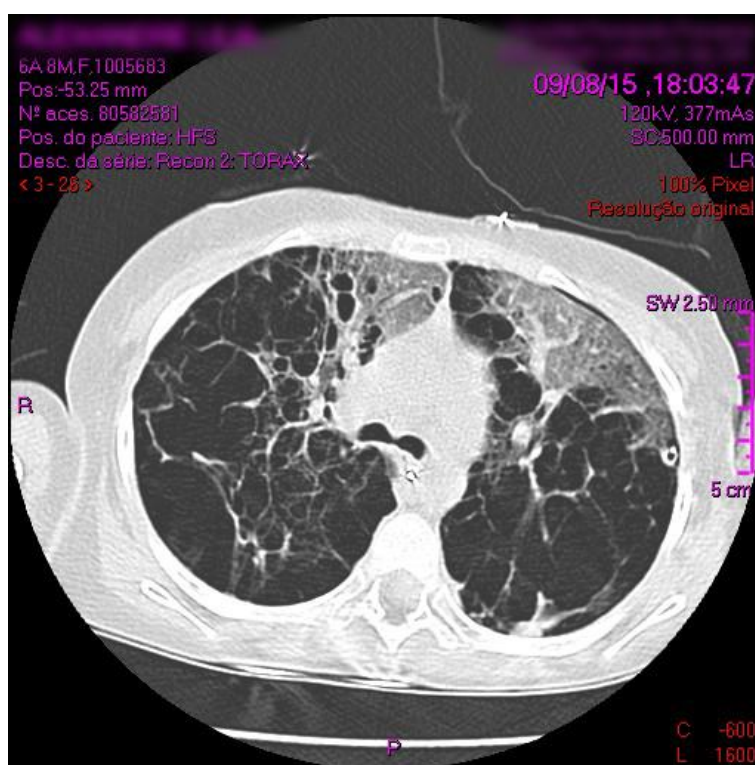


Figura 7 – TC torácica realizada a 8/09/2015 (corte a nível do mediastino médio), demonstrando “extensas alterações parenquimatosas com múltiplas bolhas substituindo a quase totalidade do parênquima pulmonar bilateralmente”.

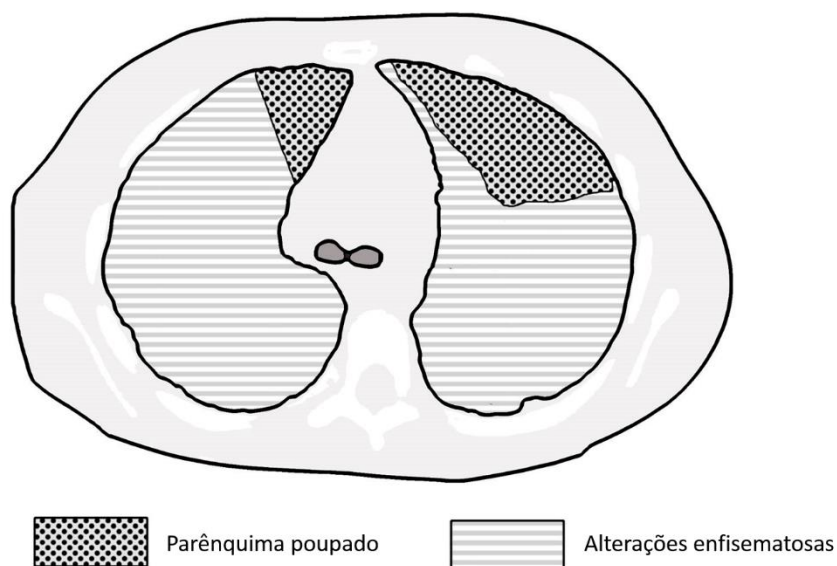


Figura 9 - Representação esquemática do corte da TAC apresentado na figura 8, delimitando as áreas de parênquima poupado e as que contêm alterações enfisematosas. Constata-se um agravamento marcado, com perda de grande parte do parênquima, comparativamente ao estudo realizado em Maio.

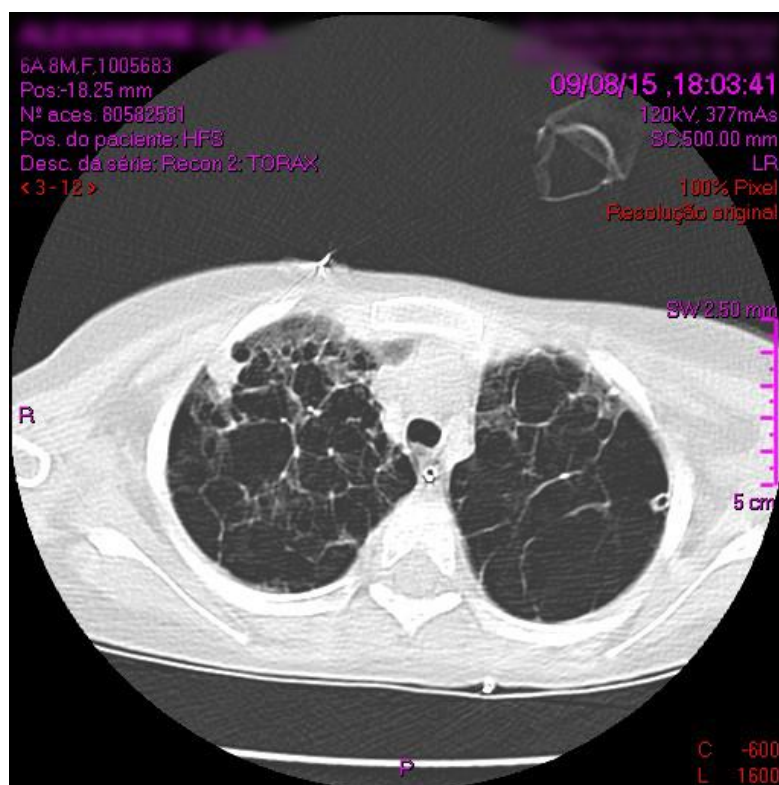


Figura 8 – TC torácica realizada a 8/09/2015 (corte a nível mais apical), demonstrando “extensas alterações parenquimatosas com múltiplas bolhas substituindo a quase totalidade do parênquima pulmonar bilateralmente”.

A 12 de Agosto de 2015, decorridos 9 meses desde as primeiras queixas respiratórias, a doente iniciou novas queixas, sugestivas de polidipsia, acompanhada por aumento

marcado da diurese. Foi realizada RM Crânio-Encefálica (RM-CE) (Figura 10), que revelou achados compatíveis com diabetes *insipidus*. Foi iniciada terapêutica com desmopressina (dose máxima de 0,12mg, de 6 em 6h), com difícil controlo, associado a hiponatremia, com necessidade de reposição de Na⁺ (até 20mEq/kg/d). Função renal sempre dentro da normalidade.



Figura 10 - RM-CE realizada a 21/08/2015, sendo visível “espessamento e hipersinal T2 da haste hipofisária. Observava-se, ainda, perda do habitual hipersinal em T1 (sem contraste) da neurohipófise, achados compatíveis com diabetes insipidus”.

No dia seguinte, a doente inicia quadro de dispneia súbita, toracalgia à esquerda e agravamento da hipoxemia, tendo sido diagnosticado pneumotórax *de novo*, desta vez à esquerda, pelo que foi internada na Unidade de Cuidados Intensivos e Especiais Pediátricos (UCI-EP).

Nesta altura, foi obtido o resultado da biópsia enviada para Seattle, tendo sido confirmado o diagnóstico de LCH. Perante esta conclusão, foi efectuado restante estudo para estadiamento da doença, com cintigrafia óssea, mielograma e biópsia óssea, que não demonstraram alterações. A pesquisa de mutação *B-RAF* foi negativa.

A 21 de Agosto, na sequência de reunião multidisciplinar, é afastada a possibilidade de realização de transplante pulmonar, tendo em conta a possibilidade de envolvimento sistémico pela doença e as limitações técnicas. Assim, foi decidido iniciar esquema de indução de primeira linha com vinblastina (tendo cumprido 2 ciclos) e prednisolona. Esta terapêutica foi, posteriormente, suspensa, por enterocolite neutropénica grave associada.

É solicitada opinião a vários centros de referência internacionais e, após aconselhamento por especialista (Prof. Jean Donadieu, Hôpital Trousseau, Paris), inicia-se quimioterapia de segunda linha com cladribina a 13 de Setembro de 2015, tendo realizado apenas 2 administrações.

A 28 de Agosto de 2015, a doente inicia episódios convulsivos, tendo realizado electroencefalograma (EEG), que revelou foco paroxístico temporal esquerdo. Na RM-CE (Figura 11) surgiram imagens compatíveis com síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), cuja etiologia não foi possível determinar (podendo estar relacionada com o início de hipertensão arterial (HTA) ou com iatrogenia, nomeadamente pela administração de vinblastina).

Iniciou tratamento com levetiracetam, hipotensores e foi suspensa a vinblastina, sem crises subsequentes e com remissão das alterações na RM-CE, repetida passadas 48-72h.

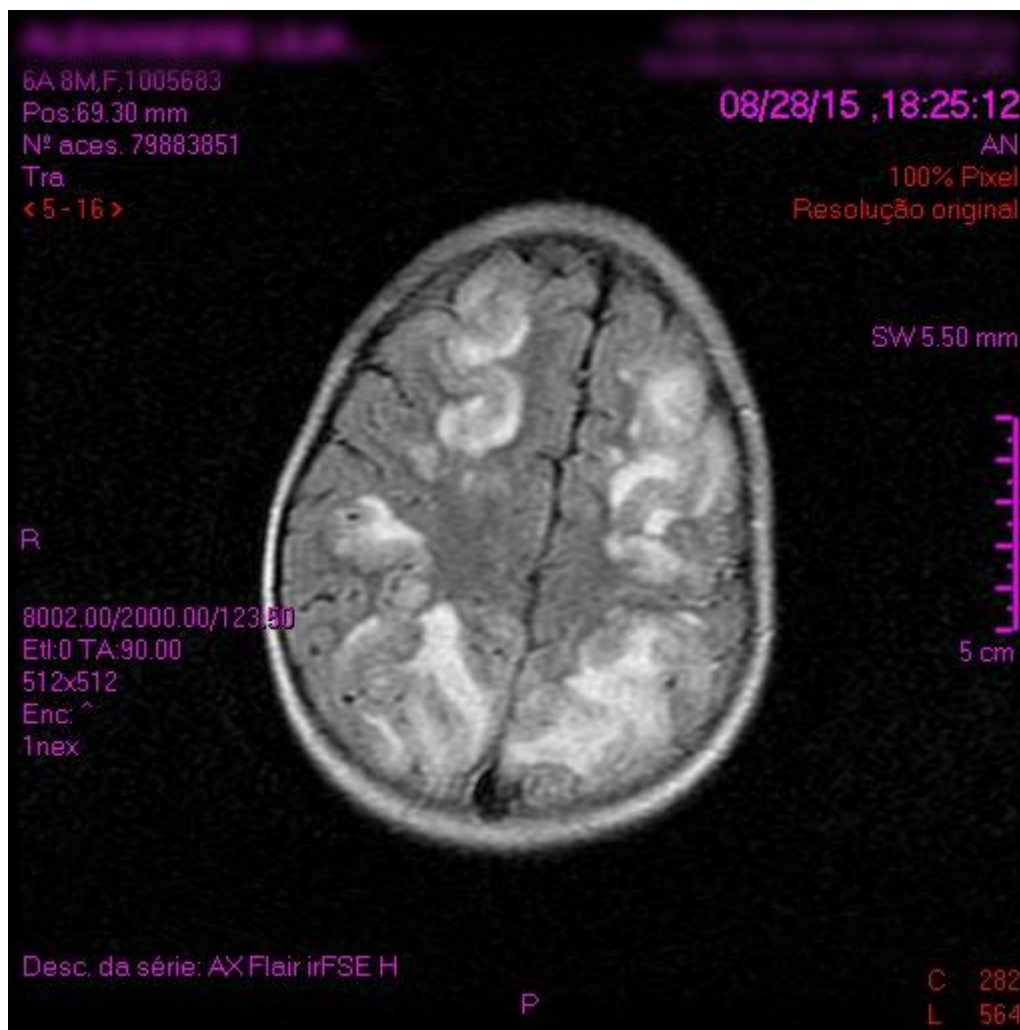


Figura 11 - RM-CE realizada a 28/08/15, que revela “múltiplas lesões cortico-subcorticais bilaterais e assimétricas, hemisféricas cerebelosas, occipitais, temporais posteriores, parietais e frontais, assim como envolvendo a cabeça do núcleo caudado esquerdo, com hipersinal em T2 / FLAIR, hipossinal em T1, sem restrição à difusão das moléculas de água e sem hipossinal em T2*, condicionando apagamento dos sulcos corticais regionais, em relação provável com síndrome de encefalopatia posterior reversível”.

Ao longo do internamento na UCI-EP verificou-se aumento progressivo das necessidades de O₂ suplementar. Durante este período foram realizadas várias TC torácicas que demonstravam, “extensas alterações parenquimatosas com múltiplas bolhas, substituindo a quase totalidade do parênquima bilateralmente.” A doente apresentou pneumotórax recorrente bilateral, com necessidade de drenagens múltiplas. Perante o agravamento marcado da insuficiência respiratória durante o último mês de internamento, procedeu-se a ventilação não invasiva e activaram-se medidas paliativas, sendo que a doente entrou em paragem cardio-respiratória secundária, da qual resultou o óbito.

3. Discussão

Tendo-se apresentado como um quadro de dificuldade respiratória marcada, que pode surgir em associação com múltiplas entidades patológicas, o caso de LCH descrito constitui um bom exemplo da dificuldade que se impõe no diagnóstico diferencial de patologia pulmonar em crianças.

No caso descrito, a sintomatologia inicial da doente devia-se à ocorrência de um pneumotórax, entidade rara em idade pediátrica⁵⁷.

A grande maioria dos casos de pneumotórax é espontânea primária (sem doença pulmonar subjacente), tendo uma localização preferencialmente subpleural. No entanto, o quadro pode surgir no contexto de doença pulmonar (pneumotórax espontâneo secundário)^{29,57}, tendo como hipóteses etiológicas principais várias patologias com afecção pulmonar que poderão ter esta manifestação e que são mais comuns do que a LCH, tais como asma, pneumonia, tuberculose ou fibrose quística⁵⁸.

Aquando da análise dos achados obtidos na TC, o principal desafio no diagnóstico diferencial surge quando existem apenas nódulos ou apenas quistos⁵³.

Numa fase inicial da doença, quando as únicas manifestações de LCH na TC são nódulos, o diagnóstico diferencial pode incluir patologias como sarcoidose, silicose ou tuberculose. As lesões destas doenças têm uma localização predominantemente perilinfática, diferindo da distribuição tipicamente centro-lobular encontrada na LCH^{55,59-61}.

Numa fase mais avançada da LCH, na qual os quistos são o único achado na TC, importa excluir outras causas de quistos pulmonares, como linfangiomatose, bronquiectasias quísticas, enfisema centro-lobular, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou fibrose pulmonar idiopática³.

Os quistos da LCH possuem vários tamanhos e espessuras de parede e têm formas irregulares. Pensa-se que derivam da coalescência de nódulos e, tal como estes, localizam-se, maioritariamente, nos ápex pulmonares. Com a progressão da doença, podem surgir lesões em favo de mel e fibrose⁵³.

As lesões cavitadas no contexto de pneumonia por *pneumocystis jirovecii* podem ser indistinguíveis das lesões quísticas da LCH. Os quistos da linfangiomatose, embora semelhantes aos da LCH, têm uma distribuição difusa por todo o pulmão. Os quistos do enfisema representam focos de parênquima destruído e, tipicamente, não possuem paredes definidas. Os quistos das bronquiectasias possuem ramificações comunicantes entre eles. NA fibrose pulmonar idiopática surgem quistos em favo de mel, que têm uma

distribuição basal e subpleural e se associam a diminuição do volume do parênquima e a anomalias no parênquima adjacente (opacidades em vidro despolido ou arquitetura distorcida), enquanto os quistos da LCH estão, habitualmente, rodeados de pulmão normal^{53,55,61,62}.

A marcha diagnóstica inicialmente realizada neste caso, inicialmente em Angola e posteriormente na África do Sul, incidiu, precisamente, na tentativa de exclusão das patologias supracitadas.

A sintomatologia de dificuldade respiratória inicialmente descrita devia-se à ocorrência de um pneumotórax, contudo, foram as múltiplas recidivas e o sucessivo insucesso diagnóstico e terapêutico que levaram à necessidade de continuação da investigação.

Dada a inexistência de conclusões com o recurso a MCDTs não invasivos, tornou-se impreterível a realização de biópsia pulmonar. Nesta constatou-se que as células das lesões eram marcadas positivamente para CD1a, tendo, finalmente, sido conseguido o diagnóstico de LCH.

A partir do momento do diagnóstico foi instituída terapêutica dirigida à patologia pulmonar.

3.1. Terapêutica

Devido ao grande espectro clínico da LCH, a escolha da terapêutica é feita de acordo com a localização e extensão da doença, tendo em conta a estratificação dos doentes de acordo com o risco clínico (ver Tabela 1, página 9)^{16,35,63}.

Quando a doença afecta apenas um sistema, numa localização única, utiliza-se, apenas, terapêutica dirigida e mantém-se vigilância⁶⁴.

Se forem atingidos órgãos de risco ou se a doença tiver maior extensão é necessário recorrer a terapêutica sistémica^{16,65}.

Assim, para os doentes com LCH MS de baixo risco o tratamento *standard* é a terapêutica sistémica com prednisolona e vinblastina, sendo composto por uma fase inicial, intensiva, seguida por uma fase de manutenção, num total de 12 meses^{63,65,66}.

O tratamento inicial (Figura 12 – Tratamento inicial da LCH multissistémica - Ciclo 1.), com duração de 6 semanas, consiste em prednisolona (40 mg/m²/dia, PO, durante 4 semanas, com diminuição gradual da dose, em 2 semanas) e vinblastina (6 mg/m², bólus IV semanal)^{65,66}.

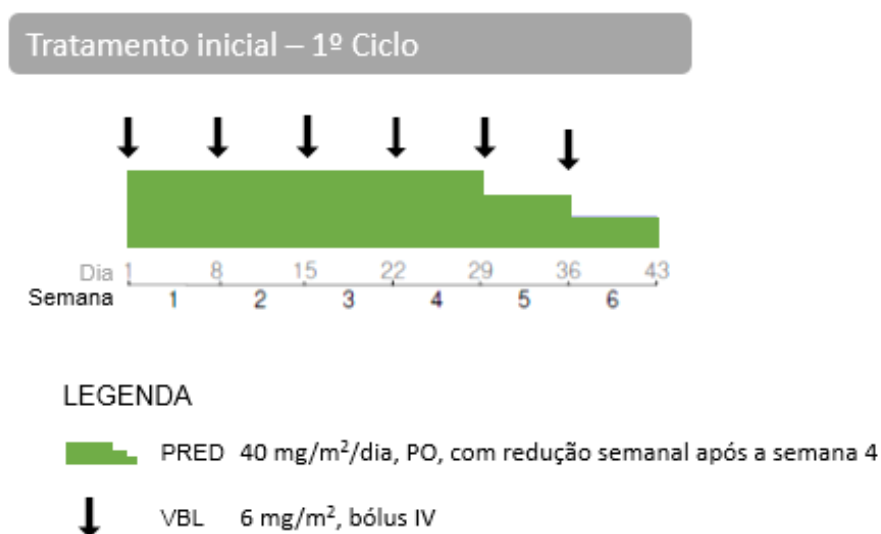


Figura 12 – Tratamento inicial da LCH multissistémica - Ciclo 1. PRED – Prednisolona; VBL – Vinblastina.
Traduzida e adaptada de Minkov M, et al. Langerhans Cell Histiocytosis. Histiocyte Soc Eval Treat Guidel. 2009:3-12.

A terapêutica subsequente vai depender da resposta inicial, que deve ser avaliada no final das 6 semanas de tratamento inicial, constituindo um importante factor de prognóstico^{65,66}.

Todos os doentes com resolução completa ou doença mínima sem afecção de órgãos de risco deverão efectuar terapêutica de manutenção não intensiva (Figura 13). Esta consiste em pulsos de prednisolona (40mg/m²/dia, PO, durante 5 dias) e vinblastina (6mg/m², bólus IV, no primeiro dia de cada ciclo) a cada 3 semanas e em 6-mercaptopurina (50mg/m²/dia, PO) diária, até completar um total de 12 meses de tratamento^{65,66}.

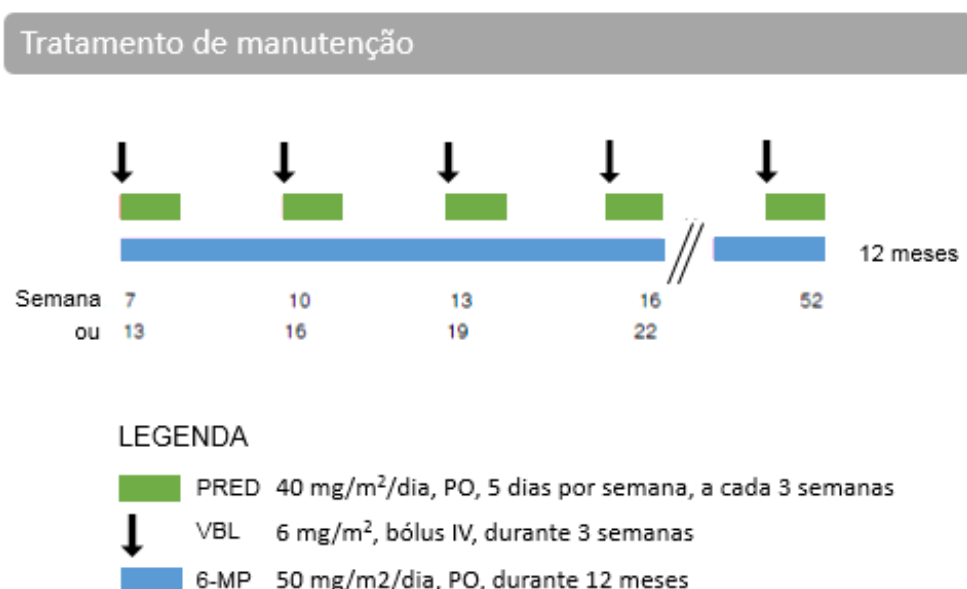


Figura 13 – Tratamento de manutenção da LCH multissistémica. PRED - Prednisona; VBL - Vinblastina; 6-MP - 6-Mercaptopurina.

Traduzida e adaptada de Minkov M, et al. Langerhans Cell Histiocytosis. Histiocyte Soc Eval Treat Guidel. 2009:3-12.

Nos doentes que não apresentam melhoria após o primeiro ciclo de terapêutica ou naqueles com doença de alto risco com resposta incompleta nos órgãos de risco, é recomendado um segundo ciclo semelhante ao inicial, diferindo pela administração de corticosteróides 3 dias por semana (Figura 14)^{65,66}.

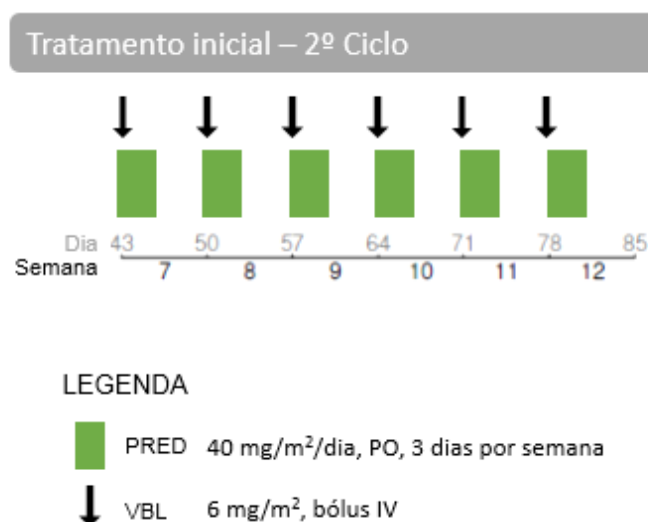


Figura 14 – Tratamento inicial da LCH multissistémica- Ciclo 2. PRED - Prednisona; VBL - Vinblastina.

Traduzida e adaptada de Minkov M, et al. Langerhans Cell Histiocytosis. Histiocyte Soc Eval Treat Guidel. 2009:3-12.

Neste grupo, deve haver especial atenção a sinais de falência terapêutica ou de reactivação da doença, que são frequentes no curso da LCH^{16,67,34}.

Caso não ocorra melhoria após cumprimento do segundo ciclo de terapêutica, deve ser iniciado um novo ciclo terapêutico com um regime de fármacos alternativos. Nos doentes em que exista envolvimento de órgãos de risco sem melhoria significativa deve ser instituída terapêutica de resgate^{65,66}.

No grupo de doentes de baixo risco é, geralmente, conseguida boa resposta à terapêutica de segunda linha¹⁶, todavia, não há nenhuma opção ideal, existindo vários regimes descritos, que incluem fármacos como a indometacina^{68,69}, os inibidores da BRAF⁷⁰ e análogos nucleosídicos, como a cladribina, citarabina e clofarabina^{67,71-75}.

Sabe-se que as prostaglandinas têm um papel na patogénese das lesões⁶⁸ e a terapêutica com indometacina (1 a 2 mg/kg/dia) permite a redução das lesões ósseas na maioria dos doentes, tanto na altura do diagnóstico como após recidiva⁶⁹.

Os análogos dos nucleósidos, como a 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA ou cladribina), a arabinofuranosil citidina (ara-C ou citarabina) e a 2'-desoxicoformicina (2'-DCF ou clofarabina), têm demonstrado bons resultados no tratamento de recidivas, constituindo uma opção terapêutica de resgate^{67,71-75}.

A cladribina (5 mg/m²/dia durante 5 dias) induz resposta numa grande maioria dos doentes com LCH de baixo risco, embora não impeça a ocorrência de recidivas futuras^{71,76-78}. Tem a vantagem de ser eficaz contra lesões do SNC⁷⁹ e tem, ainda, demonstrado benefícios no tratamento dos quistos pulmonares (previamente à cladribina, quando os quistos estavam presentes a doença era considerada inactiva, com progressão lenta e inevitável para insuficiência respiratória, não havendo terapêutica efectiva)^{2,4}. No entanto, a utilização deste fármaco está limitada a tratamentos de curta duração, por provocar mielosupressão dose-dependente¹⁶.

Para a LCH de alto risco, a cladribina tem pouco efeito se utilizada isoladamente⁷⁷, sendo necessário aplicar um regime mais intensivo¹⁶. O recurso a doses mais altas de cladribina combinadas com citarabina apresentou resposta completa, mas acarreta um aumento significativo da morbilidade e mortalidade⁸⁰. A aplicação de um regime com doses não tão elevadas (cladribina 5 mg/m²/dia com citarabina 100 mg/m²/dia, durante 5 dias) demonstrou também ser eficaz neste grupo com doença de alto risco⁸¹.

Com a utilização de clofarabina (25 a 30 mg/m²/dia) em regime de monoterapia consegue-se resposta significativa, inclusive nos doentes com envolvimento de órgãos de risco e naqueles com doença refractária à cladribina e citarabina^{72,73,82}.

A descoberta da mutação BRAF-V600, presente em grande parte dos doentes com LCH e associada a um risco aumentado de reactivação, torna os inibidores da BRAF uma opção terapêutica promissora⁴⁰. No caso descrito, o resultado da pesquisa da mutação BRAF foi negativo, pelo que não foi possível recorrer a esta estratégia. No entanto, importa salientar que, nos doentes que apresentam esta mutação, o uso de vemurafenib na LCH MS refractária tem revelado muito bons resultados, até no controlo da doença de alto risco^{70,83}. A presença da MEK constitutivamente activa em todos os doentes coloca no panorama a possibilidade de se recorrer a inibidores directos da mesma^{16,35}.

Em casos extremos de LCH pulmonar com destruição marcada do parênquima, de que é exemplo o caso descrito, pode ser necessário recorrer a transplante pulmonar⁸⁴. Tratando-se de um caso *life-saving*, a equipa médica decidiu propor a realização do mesmo.

No entanto, uma vez que no curso da doença pode ocorrer atingimento multissistémico, a indicação para transplante em casos de LCH revela-se relativamente fraca, dada a grande probabilidade e a difícil prevenção de recidiva a longo prazo no órgão saudável transplantado. Por estes motivos, foi afastada a possibilidade de realização de transplante pulmonar.

A doente iniciou, então, esquema de indução de primeira linha com prednisolona e vinblastina (tendo cumprido 2 ciclos). Posteriormente, por desenvolvimento de enterocolite neutropénica, foi necessário suspender esta terapêutica, tendo sido iniciada quimioterapia de segunda linha com cladribina.

Devido à ocorrência de PRES e ao subsequente agravamento do estado clínico da doente, foram realizadas apenas 2 administrações de cladribina, não tendo sido possível tirar conclusões quanto à sua eficácia no caso em questão.

Assim, tendo em conta as frequentes recidivas de pneumotórax, a grande destruição do parênquima pulmonar e a importante dificuldade respiratória subsequente, considerou-se o prognóstico como reservado, motivo pelo qual, nesta fase, se optou pela adopção de uma estratégia terapêutica predominantemente paliativa, com instituição de medidas de conforto na fase terminal da vida da doente.

Apesar dos grandes progressos que têm sido feitos na terapêutica da LCH, há uma porção significativa de doentes com doença de alto risco que não responde aos regimes terapêuticos *standard* nem aos de resgate. Nestes, o transplante de células estaminais poderá constituir uma boa alternativa⁸⁵⁻⁸⁷.

3.2. Prognóstico

A sobrevivência relativa da LCH ronda os 90% aos 5 anos, sendo que é expressivamente mais alta no sexo masculino (96%) do que no feminino (83,4%).⁵

A idade do doente também influencia o prognóstico: em crianças com idade inferior a 1 ano a sobrevivência é de 78,5%, enquanto em crianças com mais de 5 anos esta é próxima dos 100%.⁵

Além disso, a existência de um diagnóstico precoce poderá ter grande influência no prognóstico. Quanto mais rápida a instituição de terapêutica adequada, maior será a probabilidade de resposta e melhor será o *outcome*, tanto em termos de mortalidade como de morbilidade, facto que é bem ilustrado aquando da análise do caso descrito.

4. Conclusão

Para um diagnóstico correcto e atempado de LCH, e de outras doenças raras, importa manter um grau adequado de suspeita diagnóstica. O diagnóstico precoce é fundamental para a instituição de terapêutica num curso inicial da doença, permitindo alterar o prognóstico.

As abordagens actualmente disponíveis para o tratamento da LCH revelam-se insuficientes para uma abordagem adequada e satisfatória.

É fulcral o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, que poderão focar-se na inibição da via MAPK, inibição de factores de crescimento mielóides, inibição da maturação ou migração de DC patológicas e, até, na interrupção da activação de células inflamatórias⁴⁰.

5. Referências Bibliográficas

1. Dejima H, Morita S, Takahashi Y, Matsutani N, Iinuma H, Kondo F. A case of invasive Langerhans cell histiocytosis localizing only in the lung and diagnosed as pneumothorax in an adolescent female. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):3354-3357.
2. Epaud R, Ducou Le Pointe H, Fasola S, et al. Cladribine improves lung cysts and pulmonary function in a child with histiocytosis. *Eur Respir J*. 2015;45(3):831-833. doi:10.1183/09031936.00146114.
3. Bano S, Chaudhary V, Narula MK, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in children: A spectrum of radiologic findings. *Eur J Radiol*. 2014;83(1):47-56. doi:10.1016/j.ejrad.2013.04.044.
4. Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:930-932. doi:10.1164/ajrccm.186.9.930.
5. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CBG, Rollins B, Rodriguez-Galindo C. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):982-987. doi:10.1002/pbc.25404.
6. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, Whitlock JA, Abba O. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1329-1335. doi:10.1002/pbc.25017.
7. Histiócito. In: *Termos Médicos*. Porto: Porto Editora. <http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/histiócito>.
8. Haniffa M, Bigley V, Collin M. Human mononuclear phagocyte system reunited. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;41:59-69. doi:10.1016/j.semcdb.2015.05.004.
9. Collin M, Bigley V, McClain KL, Allen CE. Cell(s) of Origin of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):825-838. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.003.
10. Collin M, McGovern N, Haniffa M. Human dendritic cell subsets. *Immunology*. 2013;140(1):22-30. doi:10.1111/imm.12117.
11. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells. *Science* (80-). 2010;327(5966):656-661. doi:10.1126/science.1178331.
12. Guillemins M, Ginhoux F, Jakubzick C, et al. Dendritic cells, monocytes and

- macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(8):571-578. doi:10.1038/nri3712.
13. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Virchows Pathol Arch*. 1868;44(53):325-337.
 14. Sussek T. Historical review. *Acta Clin Croat*. 2014;53(1):153-154. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25134494>.
 15. Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric Lymphomas and Histiocytic Disorders of Childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):139-165. doi:10.1016/j.pcl.2014.09.010.
 16. Monsereenusorn C, Rodriguez-Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):853-873. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.005.
 17. Beverley PCL, Egeler RM, Arceci RJ, Pritchard J. The Nikolas Symposia and histiocytosis. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(6):488-494. doi:10.1038/nrc1632.
 18. Jaffe R. The diagnostic histopathology of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler M, eds. *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005:14-39.
 19. Simko S, Garmezzy B, Abhyankar H, Al. E. Differentiating skin-limited and multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2014;165(5):990-996.
 20. Shea CR, Boos MD. Langerhans Cell Histiocytosis Workup. In: *Medscape Reference*. ; 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/1100579-overview#showall>.
 21. Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):839-851. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.004.
 22. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2013;8(1):1-20. doi:10.1146/annurev-pathol-020712-163959.
 23. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M. Pulmonary Involvement in Pediatric-Onset Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: Effect on Course and Outcome. *J Pediatr*. 2012;161(1):129-133.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
 24. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J, Gavhed D, Fadeel B, Henter J-I. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: A population-based study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(1):76-81. doi:10.1002/pbc.21504.

25. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): Guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-184. doi:10.1002/pbc.24367.
26. Donadieu J, Egeler R, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler R, eds. *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005:95-129.
27. Kambouchner M, Basset F, Marchal J, Al E. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1483-1490.
28. Tazi A, Soler P HA. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*. 2000;55:405-416.
29. Robinson PD, Blackburn C, Babl FE, et al. Management of paediatric spontaneous pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Arch Dis Child*. 2015;100(10):918-923. doi:10.1136/archdischild-2014-306696.
30. Abila O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):354-359. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.012.
31. Grois N, Fahrner B, Arceci RJ, et al. Central nervous system disease in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr*. 2010;156(6):873-881, 881.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.03.001.
32. Galluzzo ML, Braier J, Rosenzweig SD, Garcia de Dávila MT, Rosso D. Bone Marrow Findings at Diagnosis in Patients with Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol*. 2010;13(2):101-106. doi:10.2350/09-05-0651-OA.1.
33. Kim H, Park C-J, Jang S, et al. Bone marrow involvement of Langerhans cell histiocytosis: immunohistochemical evaluation of bone marrow for CD1a, Langerin, and S100 expression. *Histopathology*. 2014;65(6):742-748. doi:10.1111/his.12481.
34. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35. doi:10.1182/blood-2014-12-569301.
35. Harmon CM, Brown N. Langerhans Cell Histiocytosis: A Clinicopathologic Review and Molecular Pathogenetic Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1211-1214. doi:10.5858/arpa.2015-0199-RA.
36. Degar B a, Rollins BJ. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory

- disorder doing a great job of imitating one? *Dis Model Mech.* 2009;2(9-10):436-439. doi:10.1242/dmm.004010.
37. Laman J. Langerhans-cell histiocytosis “insight into DC biology.” *Trends Immunol.* 2003;24(4):190-196. doi:10.1016/S1471-4906(03)00063-2.
 38. Berres M-L, Allen CE, Merad M. Pathological consequence of misguided dendritic cell differentiation in histiocytic diseases. *Adv Immunol.* 2013;120:127-161. doi:10.1016/B978-0-12-417028-5.00005-3.
 39. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-Specific Gene Expression in Langerhans Cell Histiocytosis Lesions Reveals a Distinct Profile Compared with Epidermal Langerhans Cells. *J Immunol.* 2010;184(8):4557-4567. doi:10.4049/jimmunol.0902336.
 40. Berres M-L, Lim KPH, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med.* 2014;211(4):669-683. doi:10.1084/jem.20130977.
 41. Badalian-Very G, Vergilio J. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2010;116(11):6-8. doi:10.1182/blood-2010-04-279083.An.
 42. Chakraborty R, Hampton O a, Shen X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood.* 2014;124(19):3007-3015. doi:10.1182/blood-2014-05-577825.
 43. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol.* 2012;156(2):163-172. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08915.x.
 44. Brown N, Furtado L, Betz B, Kiel M. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2014;124(10):1655-1659. doi:10.1182/blood-2014-05-577361.The.
 45. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2014;123(20):3152-3155. doi:10.1182/blood-2013-06-511139.
 46. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity.* 2000;12(1):71-81. doi:10.1016/S1074-7613(00)80160-0.
 47. Hage C, Willman CL, Favara BE, Isaacson PG. Langerhans’ cell histiocytosis

- (histiocytosis X): Immunophenotype and Growth Fraction. *Hum Pathol*. 1993;24(8):840-845.
48. Hunger RE, Sieling PA, Ochoa MT, et al. Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells. *J Clin Invest*. 2004;113(5):701-708. doi:10.1172/JCI19655.
 49. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(9):1309-1322. doi:10.1517/14656566.2012.688028.
 50. Jaffe R, B. M, Ch B. The Histiocytoses. *Clin Lab Med*. 1999;19(1).
 51. Suri H, Yi E, Nowakowski G, Vassalo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:16.
 52. Brauner M, Grenier P, Mouelhi M, Mompont D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 1989;172:255-258.
 53. Juvet SC, Hwang D, Downey GP. Rare lung diseases III: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Can Respir J*. 2010;17(3):e55-e62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617216>.
 54. Schmidt S, Eich G, Geoffray A et al. Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. *Radiographics*. 2008;28:707-726.
 55. Abbott G, Rosado-de-Christenson M, Franks T, Frazier A, Galvin J, Abbott GF, Rosado-de-Christenson ML, Franks TJ, Frazier AA GJ. From the archives of the AFIP: pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Radiographics*. 2004;24:821-841.
 56. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):97-101. doi:10.1002/pbc.21782.
 57. Hallifax RJ, Rahman NM. Epidemiology of pneumothorax--finally something solid out of thin air. *Thorax*. 2015;70(10):921-922. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207438.
 58. Zarogoulidis P, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Pneumothorax: from definition to diagnosis and treatment. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 4):S372-S376. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.09.24.
 59. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006;27:1272-1285.
 60. Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Al E. Extraosseous langerhans cell histiocytosis

- in children. *Radiographics*. 2008;28:707-726.
61. Webb W, Müller N, Naidich D. Diseases characterized primarily by cysts and emphysema. In: Webb W, Müller N, Naidich D, eds. *High-Resolution CT of the Lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:421-463.
 62. Schmidt S, Eich G, Geoffray A, et al. Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. *Radiographics*. 2008;28:707-726.
 63. Degar B, Fleming M, Rollins BJ, C R-G. Histiocytoses. In: Orkin SH, Fisher D, Ginsburg D, Look A, Lux SE, Nathan DG, eds. *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015:2100-2122.
 64. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, Flucher-Wolfram B, Gatterer-Menz I, Gardner H. Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83- and 90-study. *Med Pediatr Oncol Pediatr Oncol*. 2001;37(2):108-114.
 65. Minkov M, Grois N, McClain K, Naduri V, Visser J, Weitzman S. Langerhans Cell Histiocytosis. *Histiocyte Soc Eval Treat Guidel*. 2009:3-12. <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>.
 66. Minkov M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children - Current Treatment and Future Directions. *Pediatr Drugs*. 2011;13(2):75-86. doi:10.2165/11538540-000000000-00000.
 67. Minkov M, Steiner M, Potschger U, Al E. Reactivations in multisystem Langerhans cell histiocytosis: data of the international LCH registry. *J Pediatr*. 2008;153(5):700-705, 705.e1-e2.
 68. Munn SE, Olliver L, Broadbent V, Pritchard J. Use of indomethacin in Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(4):247-249. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199904)32:4<247::AID-MPO1>3.0.CO;2-J.
 69. Braier J, Rosso D, Pollono D, et al. Symptomatic bone langerhans cell histiocytosis treated at diagnosis or after reactivation with indomethacin alone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36(5):e280-e284. doi:10.1097/MPH.0000000000000165001.
 70. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile J-F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*. 2013;121(9):1495-1500. doi:10.1182/blood-2012-07-446286.

71. Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, Presbury GG, Rieman M, Wang W. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol.* 2002;69(3):179-184. doi:10.1002/ajh.10053.
72. Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(6):E19-E22. doi:10.1002/pbc.24436.
73. Simko SJ, Tran HD, Jones J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(3):479-487. doi:10.1002/pbc.24772.
74. Gadner H, Minkov M, Grois N, Al E. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121(25):5006-5014.
75. Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Al E. 20-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH): results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(7):1271-1276.
76. Mottl H, Starý J, Cháňová M, Nekolná M, Drahokoupilová E, Šmelhaus V. Treatment of recurrent Langerhans cell histiocytosis in children with 2-chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(9):1881-1884. doi:10.1080/10428190600687281.
77. Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, Lipton JM, Whitlock JA. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: A survey of members of the Histiocyte Society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol.* 1999;33(5):476-481. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199911)33:5<476::AID-MPO7>3.0.CO;2-Q.
78. Stine KC, Saylor RL, Saccente S, McClain KL, Becton DL. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(1):81-84. doi:10.1002/pbc.20053.
79. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(1):72-79. doi:10.1002/pbc.21225.
80. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in

- refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer*. 2005;41(17):2682-2689. doi:10.1016/j.ejca.2005.02.007.
81. Rosso DA, Amaral D, Latella A, Chantada G, Braier JL. Reduced doses of cladribine and cytarabine regimen was effective and well tolerated in patients with refractory-risk multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*. April 2015:[Epub ahead of print]. doi:10.1111/bjh.13475.
 82. Rodriguez-Galindo C, Jeng M, Khuu P, McCarville MB, Jeha S. Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):703-706. doi:10.1002/pbc.21668.
 83. Héritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*. 2015;1(6):836. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0736.
 84. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung Transplantation for Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Multicenter Analysis. *Transplantation*. 2006;81(5):746-750. doi:10.1097/01.tp.0000200304.64613.af.
 85. Cooper N, Rao K, Goulden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(Supl 2):S47-S50.
 86. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, Al E. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(3):215-225.
 87. Kudo K, Ohga S, Morimoto A, et al. Improved outcome of refractory Langerhans cell histiocytosis in children with hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(5):901-906. doi:10.1038/bmt.2009.245.